


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 31/725	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/00058 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Januar 1990 (11.01.90)
--	----	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH88/00141

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1988 (18.08.88)

(30) Prioritätsdaten:

2442/88-4

27. Juni 1988 (27.06.88)

CH

(71)(72) Anmelder und Erfinder: REINER, Roland [CH/CH];
REINER-STRUSCHKA, Helgard [CH/CH]; Rheinfel-
derstrasse 8, CH-4058 Basel (CH).(74) Anwalt: EDER AG; Münchensteinerstrasse 2, CH-4052
Basel (CH).(81) Bestimmungsstaaten: AT, AT (europäisches Patent), AU,
BB, BE (europäisches Patent), BG, BJ (OAPI Patent),
BR, CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CH, CH (eu-
ropäisches Patent), CM (OAPI Patent), DE, DE (eu-
ropäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GA
(OAPI Patent), GB, GB (europäisches Patent), HU, IT
(europäisches Patent),JP, KP, KR, LK, LU, LU (europäisches Patent), MC, MG, ML
(OAPI Patent), MR (OAPI Patent), MW, NL, NL (europäi-
sches Patent), NO, RO, SD, SE, SE (europäisches Patent), SN
(OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: GLYCOSAMINOGLYCANE FOR THE TREATMENT OF DIABETIC MICROANGIOPATHY

(54) Bezeichnung: GLYKOSAMINOGLYKAN ZUR BEHANDLUNG VON DIABETISCHER MIKROANGIOPATHIE

(57) Abstract

It has been discovered that glycosaminoglycans such as chondroitin sulphate are highly effective as therapeutic and prophylactic agents against diabetic microangiopathy (retinopathy, nephropathy and other manifestations related to capillary pathologies). Glycosaminoglycans may be used as oral, parenteral or topic preparations for the therapy and prophylaxy of diabetic microangiopathy. Because of its effectiveness when orally administered and of its remarkable compatibility, the oral administration of chondroitin sulphate is particularly advantageous, since this compound is specially suitable for the long term therapy and prophylaxy of diabetic microangiopathy.

(57) Zusammenfassung

Es wurde gefunden, dass Glykosaminoglykane, wie z.B. das Chondroitinsulfat, eine hohe Wirksamkeit als Therapeutika und Prophylaktika der diabetischen Mikroangiopathie (Retinopathie, Nephropathie und andere kapillaropathischkorrelierte Manifestationen) besitzen. Glykosaminoglykane können zur Therapie und Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie in Form von oralen, parenteralen und topischen Präparaten verwendet werden. Besonders vorteilhaft ist die orale Verabreichung von Chondroitinsulfat, welches sich dank seiner oralen Wirksamkeit und ausgezeichneten Verträglichkeit sowohl für die Dauertherapie als auch für die Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie speziell gut eignet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauretanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BG	Bulgarien	IT	Italien	SD	Sudan
BJ	Benin	JP	Japan	SE	Schweden
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

5 Glykosaminoglykan zur Behandlung von diabetischer
Mikroangiopathie.

Beschreibung

10 Technisches Gebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung eines Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie.

15

Die diabetische Mikroangiopathie ist die wichtigste Spätkomplikation des Diabetes mellitus. Sie stellt eine generalisierte Krankheit des gesamten Kapillarsystems dar und äussert sich klinisch am gravierendsten in Form der diabetischen Retinopathie und der diabetischen Nephropathie (Glomerulosklerose); als kapillaropathisch-korrelierte Manifestationen kommen unter anderem die diabetische Parodontitis und die diabetische Hautgangrän hinzu. Die Mikroangiopathie ist die Hauptursache von Morbidität, Invalidität und Mortalität beim Diabetes. Die diabetische Retinopathie ist zudem die Hauptursache der Blindheit in den modernen Industrieländern. Die diabetische Mikroangiopathie ist durch erhöhte Permeabilität und Fragilität der Kapillargefässe gekennzeichnet. Dieser pathologische Zustand der Kapillaren ist auf ein deutliches Ungleichgewicht zwischen Biosynthese und Abbau des Kollagens der Basalmembran dieser Gefässe zurückzuführen. Typische Merkmale der so geschädigten Kapillaren sind die Ver-

35

- dickung der Basalmembran mit Verminderung des Proteoglykan-sulfat-Gehaltes und der selektive Untergang von intramuralen Perizyten. Dafür verantwortlich sind - mindestens teilweise - die nichtenzymatische Glykosylierung des Kollagens der Basalmembran, Autoimmunprozesse und die Protein-anabole Wirkung erhöhter Plasmakonzentrationen des Wachstumshormons und vor allem des Wachstumsfaktors IGF-I (insulin-like growth factor I), der identisch ist mit Somatomedin C bzw. dem "sulfation factor". Zu diesen Dysfunktionen gesellen sich oft weitere aggravierende Faktoren wie Hypertonie, Endothelschädigung der Kapillaren, Dyslipidämien, Hyperketonämie, Dysproteinämie, Plasmahyperviskosität, Thrombozyten-Hyperadhäsivität und -Hyperaggregation, Abnahme der Erythrozyten-Flexibilität, Zunahme der Erythrozyten-Aggregation, gesteigerte nichtenzymatische Glykosylierung des Hämoglobins unter Zunahme der Sauerstoffaffinität und geringerer Sauerstoffabgabe der Erythrozyten an die zu versorgenden Gewebe.
- Dieser ganze Funktionsstörungskomplex kann, was das retinopathische Geschehen betrifft, zu Mikroaneurysmen, Exsudaten, Makulaödem, Mikrothromben, Kapillarokklusionen, Ischämie, Hypoxie, Netzhautblutungen, Gewebszerstörungen, hypoxisch-stimulierte und IGF-I-vermittelte Proliferationen neuer Gefäße in der Netzhautebene und in den Glaskörper hinein, Glaskörperblutungen und Netzhautablösung durch Traktion des schrumpfenden Glaskörpers, führen. Die Kontraktion bzw. Retraktion des Glaskörpers stellt eine typische, die diabetische Retinopathie begleitende Vitreopathie dar. Verantwortlich dafür ist eine Beeinträchtigung des stark wasserbindenden Kollagen-Hyaluronsäure-Netzwerkes des Glaskörpers durch das Aufkommen erhöhter Konzentrationen des Wachstumsfaktors IGF-I und von Abbauenzymen. Der Glaskörper verliert dabei seine ursprünglich gallertige Konsistenz und verflüssigt sich schliesslich.

Dass sich die diabetische Mikroangiopathie in der Netzhaut am frühesten und dramatischsten äussern kann, lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass die Netzhaut das am meisten Sauerstoff verbrauchende Gewebe und die engsten Kapillaren des ganzen Organismus aufweist.

Stand der Technik

Es ist kein Medikament für eine wirkungsvolle Behandlung sowie Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie und insbesondere für eine Verhinderung der durch die Mikroangiopathie verursachten und/oder damit verknüpften Augenschäden bekannt. Solche Augenschäden werden beispielsweise dadurch behandelt, dass mit Laserstrahlen die Koagulation von Bereichen der Netzhaut bewirkt oder der Glaskörper operativ entfernt wird (Vitrektomie). Durch diese therapeutischen Massnahmen können jedoch eben höchstens gewisse durch die Mikroangiopathie verursachte Schädigungen der Augen gemildert und verzögert werden, während die Mikroangiopathie selbst und deren Auswirkungen auf die übrigen Körperbereiche nicht verhindert oder gar geheilt werden können.

Ferner sind an sich Glykosaminoglykane, darunter das Chondroitinsulfat, als antiarthrotische Wirkstoffe bekannt. Sie besitzen einerseits eine hemmende Wirkung auf die für die Gelenkknorpel-Degeneration verantwortlichen Enzyme und andererseits einen regulierenden Einfluss auf die biosynthetischen Leistungen der Chondrozyten, wobei auch die Ausgleichung des Defizits an Knorpelgrundsubstanz-Bausteinen von Bedeutung ist.

Darstellung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Her-

stellung eines Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie zu ermöglichen.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass Glykosaminoglykane, wie z. B. das Chondroitinsulfat, eine hohe Wirksamkeit als Therapeutika und Prophylaktika der diabetischen Mikroangiopathie besitzen.

Die gestellte Aufgabe wird daher gelöst durch die Verwendung eines Glykosaminoglykans, beispielsweise von Chondroitinsulfat oder von mindestens einem Chondroitinsulfat-Salz und/oder -Hydrat und/oder -Salzhidrat, wie z. B. Natrium-Chondroitinsulfat, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung

Glykosaminoglykane, wie z. B. das Chondroitinsulfat, d.h. ein saures, sulfatiertes Mucopolysaccharid, und dessen Salze und/oder Hydrate und/oder Salzhhydrate, können zur Therapie und Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie in Form von oralen, parenteralen und topischen Präparaten verwendet werden. Besonders vorteilhaft ist die orale Verabreichung von Chondroitinsulfat bzw. einem Salz von diesem. Die orale Tagesdosierung von Chondroitinsulfat bzw. dessen Salz ist zu Therapiebeginn 3 x 500 mg, die unter Umständen auf die Hälfte herabgesetzt oder verdoppelt werden kann. Diese Dosierung wird zwei bis vier Monate aufrechterhalten, bis sich eine Normalisierung der Kapillar-Permeabilität und -Resistenz eingestellt hat. Die Kontrolle erfolgt mittels Fluoreszenzangiographie der Netzhaut, Kapillarodynamometrie auf der Haut und Bindehaut sowie durch Bestimmung der Proteinurie. Nach erreichter Normalisierung der Kapillarfunktion folgt die Dauertherapie

mit einer täglichen Erhaltungsdosierung von 3 x 250 mg Chondroitinsulfat, die sich unter Umständen verdoppeln lässt. Die Dauertherapie ist notwendig und entspricht dem chronischen Charakter der diabetischen Mikroangiopathie.

- 5 Für die Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie ist eine orale Tagesdosierung von ebenfalls 3 x 250 mg, unter Umständen von 3 x 500 mg Chondroitinsulfat angezeigt. Die Verträglichkeit von Chondroitinsulfat ist sehr gut.

- 10 Besonders wichtig ist es, mit der Therapie der diabetischen Mikroangiopathie so früh als möglich zu beginnen, d. h. bei den ersten ophthalmologischen Befunden (Ermittlung mittels Fluoreszenzangiographie der Netzhaut), bei beginnender Abnahme der Kapillarresistenz (Bestimmung
15 mittels Kapillarodynamometrie auf der Haut und Bindehaut) und bei beginnender Proteinurie.

- Eine allfällig vorhandene Hypertonie muss als ernster Aggravationsfaktor der diabetischen Mikroangiopathie
20 betrachtet und mit einem für den Diabetiker gut verträglichen Antihypertonikum behandelt werden.

- Als Präparat kann beispielsweise Natrium-Chondroitinsulfat verwendet werden, wie es als Wirkstoff in dem in
25 der Schweiz unter der Handelsmarke "Structum" bekannten Medikament zur Behandlung von Arthrosen enthalten ist. Dieses Medikament ist in der Schweiz von der Firma Smith, Kline & French (Schweiz) AG, Luzern, bzw. der Vertriebsgesellschaft F. Uhlmann-Eyraud S.A., Genève, erhältlich.

30

Für die Herstellung eines Arzneimittels kann man 250 mg pulverförmiges Natrium-Chondroitinsulfat in eine Gelatine-Kapsel einfüllen und diese auf bekannte Art und

35

Weise verschliessen. Solche Kapseln werden ganz geschluckt.

Eine andere Möglichkeit der Herstellung eines Arzneimittels besteht darin, dass man 50 g pulverförmiges

5 Natrium-Chondroitinsulfat mit Saccharin-Natrium, einem Aromastoff, einem Farbstoff und Excipientien zu einem einheitlichen Gemisch verarbeitet und daraus 100 gleiche Portionen in Sachets abfüllt, die dann zum Einnehmen in einer Flüssigkeit aufgelöst werden.

10

15

20

25

30

35

Patentansprüche

1. Verwendung eines Glykosaminoglykans zur Herstellung
5 eines Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe der
diabetischen Mikroangiopathie.

2. Verwendung von Chondroitinsulfat oder von mindestens
einem Chondroitinsulfat-Salz und/oder -Hydrat und/oder
10 -Salzhydrat zur Herstellung eines Arzneimittels für die
Therapie und Prophylaxe der diabetischen Mikroangiopathie.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei Natrium-Chondroi-
tinsulfat zur Herstellung des Arzneimittels benutzt wird.
15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 88/00141

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁴		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁴ A 61 K 31/725		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl ⁴	A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁶	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, No. 02377939, M.G. Margolis et al.: "Atheroid and anginin in diabetic retinopathy", see abstract, & Vestn Oftalmol (Ussr) 1973, 1 pages 38-41 --	1-3
X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, No. 04253053, L. Pampulov et al.: "Clinical and functional study on the evolution of diabetic macroangio- pathy", see abstract, & Vutr Boles 1980, 19 (5) pages 48-53 --	1-3
X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, No. 03697739, E.K. Bozadzhieva et al.: "Effect of heparin derivatives and heparinoids on blood sugar levels of diabetes mellitus patients", see abstract, & Probl Endokin- ol (Mosk) Nov-Dec 1978, 24 (6) pages 23-30 --	1-3
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
23 January 1989 (23.01.89)	24 February 1989 (24.02.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, No. 03464451, S. Markoski et al.: "Effect of heparinoids on the blood sugar level and blood lipids in diabetes mellitus", see abstract, & Vutr Boles 1977, 16 (6) pages 52-8 --	1-3
A	The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 10th edition, 1983, Merck & Co., Inc. (Rahway, N.J., US), pages 314-315; see page 314, No. 2194, "Chondroitin sulfate" --	1-3
A	The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 15th edition, 1987, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, (Rahway, N.J., US), pages 386-389, see page 389 -----	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 88/00141

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. ⁴ A 61 K 31/725														
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Int. Cl.⁴</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">A 61 K 31/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</div>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int. Cl. ⁴	A 61 K 31/00								
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole													
Int. Cl. ⁴	A 61 K 31/00													
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Art*</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 02377939, M.G. Margolis et al.: "Atheroid and anginin in diabetic retinopathy", siehe Zusammenfassung, & Vestn Oftalmol (Ussr) 1973, 1 p. 38-41 <div style="text-align: center;">--</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 04253053, L. Pampulov et al.: "Clinical and functional study on the evolution of diabetic macroangiopathy", siehe Zusammenfassung, & Vutr Boles 1980, 19 (5) p. 48-53 <div style="text-align: center;">--</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 03697739, E.K. Bozadzhieva et al.: "Effect of heparin, <div style="text-align: right;">./.</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3</td> </tr> </tbody> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 02377939, M.G. Margolis et al.: "Atheroid and anginin in diabetic retinopathy", siehe Zusammenfassung, & Vestn Oftalmol (Ussr) 1973, 1 p. 38-41 <div style="text-align: center;">--</div>	1-3	X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 04253053, L. Pampulov et al.: "Clinical and functional study on the evolution of diabetic macroangiopathy", siehe Zusammenfassung, & Vutr Boles 1980, 19 (5) p. 48-53 <div style="text-align: center;">--</div>	1-3	X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 03697739, E.K. Bozadzhieva et al.: "Effect of heparin, <div style="text-align: right;">./.</div>	1-3
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³												
X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 02377939, M.G. Margolis et al.: "Atheroid and anginin in diabetic retinopathy", siehe Zusammenfassung, & Vestn Oftalmol (Ussr) 1973, 1 p. 38-41 <div style="text-align: center;">--</div>	1-3												
X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 04253053, L. Pampulov et al.: "Clinical and functional study on the evolution of diabetic macroangiopathy", siehe Zusammenfassung, & Vutr Boles 1980, 19 (5) p. 48-53 <div style="text-align: center;">--</div>	1-3												
X	Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 03697739, E.K. Bozadzhieva et al.: "Effect of heparin, <div style="text-align: right;">./.</div>	1-3												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>														
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23. Januar 1989 </td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: right;">24. 02. 89</div> </td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23. Januar 1989	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: right;">24. 02. 89</div>	Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div>								
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23. Januar 1989	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: right;">24. 02. 89</div>													
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div>													

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	<p>heparin derivatives and heparinoids on blood sugar levels of diabetes mellitus patients", siehe Zusammenfassung, & Probl Endokrinol (Mosk) Nov-Dec 1978, 24 (6) p. 23-30</p> <p>--</p>	
X	<p>Dialog Information Services, File 155, Medline 66-89, Nr. 03464451, S. Markoski et al.: "Effect of heparinoids on the blood sugar level and blood lipids in diabetes mellitus", siehe Zusammenfassung, & Vutr Boles 1977, 16 (6) p. 52-8</p> <p>--</p>	1-3
A	<p>The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 10. Auflage, 1983, Merck & Co., Inc. (Rahway, N.J., US), Seiten 314-315 siehe Seite 314, Nr. 2194, "Chondroitin sulfate"</p> <p>--</p>	1-3
A	<p>The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 15. Auflage, 1987, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, (Rahway, N.J., US), Seiten 386-389 siehe Seite 389</p> <p>-----</p>	1-3